CCS 相关的国内外法规及技术文件概况

Overview of Domestic and International Regulations and Technical Documents of CCS

王　杰[1]，忻　运[1]，魏佳鸣[1]，张　闯[2*]

（1. 上海市食品药品包装材料测试所，上海 201203；2. 上海市药品审评核查中心，上海 201210）

WANG Jie[1], XIN Yun[1], WEI Jiaming[1], ZHANG Chuang[2*]

（*1. Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203; 2. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210*）

摘要：全球医药监管标准日趋严格，污染控制策略（CCS）已从孤立控制措施演进为基于科学与风险的全面前瞻性整合体系。欧盟 GMP 附录 1《无菌药品生产》（2022 版）首次提出 CCS 概念，要求制药企业建立并维护文件化的 CCS 体系。各国监管普遍认可该理念，但具体实施方案存在差异。我国正处于申请加入药品检查合作计划、衔接国际标准的关键阶段，面临先进理念与本土落地举措不适配的现实挑战。该文比对了国内外与 CCS 相关的法规、指南与标准，分析了其框架异同，为制药企业构建科学、合规、高效、可行的 CCS 体系提供了参考。

关键词：污染控制策略；无菌药品；安全性；文献比对；质量风险管理

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)07-0856-06

引用：王杰, 忻运, 魏佳鸣, 等．CCS相关的国内外法规及技术文件概况[J]．中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 856-861．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.07.016

为最大限度降低药品生产过程中的污染风险，保障药品质量与患者用药安全，药品生产企业需依据《药品生产质量管理规范》的要求建立多项污染控制措施。然而，这些措施往往独立施行，未能充分考虑各控制要素之间的相互作用。欧盟 GMP 附录 1《无菌药品生产》（Manufacture of Sterile Medicinal Products）中明确提出，在无菌药品生产全过程中应推行污染控制策略（contamination control strategy，CCS）。CCS 指基于对特定药品及其生产工艺的深入理解，通过风险评估对该药品整个生命周期采取污染控制措施。CCS 的核心理念在于聚焦整个生产系统，要求企业超越对最终产品的孤立污染源管控，从物料、工艺、设备设施、人员操作及环境条件等所有可能引发污染风险的要素，开展全面且科学的风险评估。

随着欧盟 GMP 附录 1 的修订，以及人员意识、科学知识和质量风险管理水平的提升，各方已将 CCS 置于制药过程中更核心的地位。但在具体实施过程中，制药企业尚未构建全流程、全覆盖、全生命周期的整体性思维，致使防控措施呈碎片化。企业管理层在重视、监督和治理方面的缺失，也阻碍了 CCS 的有效落地。FDA 483 表格、欧盟 GMP 不符合声明和 NMPA 的飞行检查提示，与 CCS 紧密关联的问题包括清洁消毒、无菌控制、质量程序、偏差调查、环境监测等。

1　国内外与 CCS 相关的主要法规、指南与技术文件

2017 年 12 月，欧盟发布的 GMP 附录 1 修订草案中提出了 CCS 的概念。该附录在 2020 年 2 月再次公开征求意见，于 2022 年 8 月正式颁布实施。目前，全球主要药品监管机构和行业组织均陆续发布了一系列法规、指南与技术文件（表 1）[1-10]，为 CCS 体系的构建、实施和持续改进提供了具体指导。这些文件共同构成了国际公认的行业标准与实践基础，推动了药品制造水平和质量保障能力的提升。

2　CCS 的关键要素解读

目前，在欧盟、PIC/S、WHO 的相关文件中，

收稿日期：2026-04-27

基金项目：中国药品监督管理研究会研究课题（编号 2025-Y-Y-011）、国家药典委员会 2023 年度国家药品标准制修订研究课题（2023Y05）、药品监管科学全国重点实验室课题（2024SKLDRS0213）

作者简介：王　杰，助理工程师，从事洁净环境验证的研究。

通信作者：张　闯，工程师，从事药品监管科学的研究。

表 1 国内外与 CCS 相关的法规、指南与技术文件

Tab.1 Domestic and International Regulations, Guidelines and Technical Documents Related to CCS

发布年月	发布机构	文件名称	与 CCS 的关联及要点
2022 年 8 月	欧盟（European Union，EU）	附录 1《无菌药品生产》（annex 1 manufacture of sterile medicinal products）[1]	提出 CCS 概念，明确要求必须为每种无菌药品建立文件化的 CCS，并详细规定了 CCS 应涵盖的要素
2023 年 8 月	药品检查合作计划（The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S）	《药品生产质量管理规范指南附录》（guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes）[2]	
2022 年 10 月	WHO	附录2《无菌药品生产规范》（TRS 1044 - annex 2: WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products）[3]	
2025 年 3 月	NMPA	《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》无菌药品附录（征求意见稿）[4-5]	明确引入 CCS 的概念和要求，内容与国际技术标准高度协同，是国内无菌药品生产企业必须遵循的法定要求
2023 年 8 月	ICH	《Q9（R1）：质量风险管理》［quality risk management Q9（R1）］[6]	提供了系统性的风险管理工具，用于识别、分析和控制污染风险，是制定 CCS 的科学决策依据
2022 年 10 月		《Q10：药品质量体系》（Pharmaceutical Quality System Q10）[7]	将 CCS 定位为贯穿产品全生命周期、基于知识的动态管理体系的一部分，强调其与工艺性能、产品质量回顾和持续改进的联动
2023 年 2 月	美国注射剂协会（Parenteral Drug Association，PDA）	第 90 号技术报告《药品生产中的污染控制策略开发》（technical report No.90 contamination control strategy development in pharmaceutical manufacturing）[8]	可为药品生产设施及工艺制定有效的 CCS 提供技术指导
2022 年 12 月	欧洲合规研究院（European Compliance Academy，ECA）	《如何制定和记录污染控制策略》（how to develop and document a contamination control strategy）[9]	支持和指导读者编制 CCS 和所需文件
2024 年 2 月	中国医药设备工程协会	《无菌药品生产污染控制策略（CCS）技术指南》[10]	为业界提供药品生产过程中关于 CCS 的设计、实施、评估和管理的相关指导，以更有效地建立和实施污染控制

CCS 在“厂房和工艺的设计及相关文件”“设施和设备”“人员管理”“公用系统”“原辅料控制”“产品容器和密封系统”“供应商审核和准入”“外包活动管控”“工艺风险管理”“工艺验证”“灭菌工艺验证”“预防性维护”“清洁和消毒程序”“监测系统”“预防机制以及基于监测数据的分析和调查”“审计结果等信息的持续改进”等方面均有详细要求，但各国法规对具体细则的解读不尽相同。例如，我国的《无菌药品附录（征求意见稿）》，在环境监测方面强调非单向流系统在必要时也需进行气流流型研究，有利于引导企业主动识别并防控非单向流区域的气流风险；在人员方面，该附录明确要求应提高关键人员的经验年限门槛，以利于降低监管执行难度，而欧盟、PIC/S、WHO 的指南中仅强调资质与经验，未具体量化，更注重企业自主评估与持续培训；在清洁消毒方面该附录则更关注消毒剂残留与交叉污染，而欧盟、PIC/S、WHO 更关注消毒工艺的有效性与可验证性。由此可见，各国与各地区之间监管要求存在差异。尽管这些差异能让企业明确 CCS 落地执行的参照依据，但监管口径不统一，难以形成可复制、可推广的标准化应用模板。

欧盟的《无菌药品生产》[1]、PIC/S 的《药品生产质量管理规范指南附录》[2]、WHO 的《无菌药品生产规范》[3] 构建的是以自主科学论证为驱动的框架，核心在于让企业基于风险评估，为自身的 CCS、环境监控限度等提供科学依据，从而引导企业持续深化对工艺的理解，主动采用更优的技术与管理，推动实践水平的进步。

我国则结合国外监管实践，修订、完善了《无菌药品附录（征求意见稿）》，旨在构建更加科学、严谨、可操作的无菌药品生产监管体系[4-5]。在整体框架、核心理念和技术要求上，《无菌药品附录（征

求意见稿）》与 PIC/S、欧盟、WHO 等发布的国际标准协同，均以 CCS 为核心，强调基于风险的科学管控；同时，它更侧重于建立明确的操作规范和统一的技术标准，如对检查和监督活动的管理要求更明确、对关键岗位人员设定最低从业年限、对各类产品的批次划分做出详细规定等。2010 年修订版立足国内制药产业发展不均衡、企业技术水平参差不齐的现实国情，通过细化条款引导企业分阶段完善质量管理体系。该版本增强了条款的指导性与可执行性，便于落地监管；同时主动对标国际规范，保障监管要求与国际标准接轨，使制度在国内产业环境下高效落地，稳步推动全行业整体质量水平提升。

ICH Q9(R1) 明确了质量风险管理的基本原则、流程和方法，并提供了质量风险管理工具［例如，失效模式与效果分析（failure mode and effect analysis，FMEA），失效模式效应与危害度分析（failure mode effect and criticality analysis，FMECA），故障树分析（fault tree analysis，FTA），危害分析与关键控制点（hazard analysis and critical control point，HACCP），危险与可操作性分析（hazard and operability analysis，HAZOP）等 [6]］，为制药企业和监管机构提供了一个结构化、可操作的质量风险管理框架，帮助其在药品全生命周期中更科学、更有效地管理质量风险。ICH Q10 基于 ISO 理念与 GMP 法规，制定了覆盖产品全生命周期（药品研发、技术转移、商业生产、产品终止）的药品质量体系模型，也是对 ICH《Q：药品研发》和 ICH Q9(R1) 的补充。ICH Q10 模型的实施应达到完成产品实现、建立并保持受控状态，以及推动持续改进的主要目标。ICH Q10 所描述的体系并非强制性要求，而是对现行 GMP 规范的补充与整合 [7]。

PDA 第 90 号技术报告系统地阐述了在药品生产中制定和实施全面 CCS 的原则、要素、方法和最佳实践，强调科学知识、质量风险管理和人员意识与质量文化为 CCS 的 3 项关键要素，为 CCS 的具体实施提供了重要参考 [8]。该技术报告中详细说明了如何利用科学知识和质量风险管理来设计 CCS 和控制要素，包括具体实施、精准治理、趋势分析、纠正和预防措施管理和持续改进；还提供了完整的 CCS 文件模板和案例研究，为业界提供了从“非整体”到“整体”的思维方法对比。

ECA 指南 [9] 提出了具有操作性的“三阶段方法”，为企业编制 CCS 路线图提供了参考。三阶段按照 CCS 的开发、文件化与验证这一完整的实施生命周期进行划分。第一阶段为 CCS 的开发，核心目标是识别污染风险、制定控制措施并形成 CCS 框架。第二阶段为 CCS 文件汇编，核心目标是将 CCS 相关内容系统整合为结构化的主文件。第三阶段为对 CCS 的评估，核心目标是全面验证污染控制措施的有效性，确保残留污染的风险在可接受范围内。

《无菌药品生产污染控制策略（CCS）技术指南》[10] 是由中国医药设备工程协会主导制定的技术指导性文件。尽管该指南不具备强制性，但对加强药品生产过程中的污染控制具有重要的指导意义。该指南将 CCS 的制定和维护划分为准备、制定、执行和有效性评估、持续改进这 4 个阶段，同时明确了 8 项控制要素，分别是“厂房设施”“设备”“人员”“公用系统”“物料”“产品和工艺”“环境监测”“各控制要素的相互联系”。

3　国内外 CCS 相关的法规、指南、技术文件比对

国内外主要法规、指南及技术文件中提及的 CCS 核心要素与实施原则基本相同，均以科学认知和风险评估为根基，致力于建立覆盖药品生产全过程的有效污染防控与持续优化机制，但在框架完整性、实施导向、行业背景等方面存在差异。

3.1　框架完整性

以欧盟 GMP 附录 1、ICH Q9(R1)/Q10 及 PDA 第 90 号技术报告等为代表的国际文件，框架设计具有系统性和动态管理的特征，覆盖从理念到实践的各个层面。欧盟 GMP 附录 1 作为核心法规，提出了 CCS 的基本要素框架与总体要求；PDA 第 90 号技术报告则进一步提供了详细的开发步骤与实施方法，提供了从原则到操作实践的指导；而 ICH Q9(R1)/Q10 从质量源于设计的理念出发，将 CCS 嵌入药品全生命周期的质量管理体系，强调各阶段的整合应用；药物与医疗保健科学协会（Pharmaceutical and

Healthcare Sciences Society，PHSS）发布的《污染控制策略指南》将 CCS 分成总体和区域 2 层结构，二者在内容上分工明确，避免重复，形成互补[11]。

上述文件全面列举了 CCS 涵盖的要素，以及要素间的关联与协同作用，构建了从系统设计、风险管控到持续改进的闭环管理体系，体现出在框架完整性与系统性整合方面的深入考量。相比之下，我国的《无菌药品附录（征求意见稿）》及相关行业指南在要素列举上已与国际充分对接，同时更侧重对各独立控制环节的明确要求，但对于如何将分散的控制要素整合为统一策略体系的指导相对薄弱。

3.2 实施导向

在实施方面，国内外文件均致力于提供可操作的技术指导，但对企业实际应用环境的考量存在差异。欧盟 GMP 附录 1、ICH Q9(R1)/Q10 及 PDA 第 90 号技术报告等基于较理想的行业环境，预设企业已具备成熟的质量管理体系、充足的专家资源和较高的技术实施能力。因此，上述文件提供的风险评估方法、控制策略开发路径等工具，仅对具备相应条件的企业有较高的实操价值，支持其建立科学的 CCS 体系。我国在制定相关规范和技术指南时，充分考虑了国内制药企业在质量管理基础、专业人员配备和技术实施能力方面的不足，侧重通过明确、具体的技术参数，标准化的操作流程和清晰的验证要求，来降低企业在理解和实施上的门槛，有利于在现有环境下快速普及 CCS 的基本要求，确保 CCS 普遍落实。

3.3 行业背景

国外的 CCS 相关法规和文件是根据成熟的质量管理体系和丰富的实践经验建立的，鼓励企业在满足基本规范的前提下，基于对工艺的深入理解形成最优控制策略。在这种导向下，企业实施 CCS 体现为主动构建、系统整合和动态优化，并根据自身工艺特点实施个性化策略设计，形成从“被动合规”向“主动管理”转变的良性循环。

而我国制药企业众多，发展水平良莠不齐，监管的重要任务是筑牢质量安全底线、提升行业整体合规水平。在这种背景下，我国的《无菌药品附录（征求意见稿）》更侧重于通过具体、明确的技术规范和操作要求，为企业提供清晰、统一的实施标准，从而快速建立行业污染控制的基本规范。

4 讨论

CCS 的有效建立与实施，是药品生产质量体系迈向科学化、系统化的重要标志。尽管国内外相关法规指南已为 CCS 的构建提供了基本框架，但在实际推进过程中，仍面临法规执行不足、技术落地困难、企业认知差异、行业生态支撑不完善等多重挑战。

4.1 法规、指南

在法规、指南层面，国内外监管体系的核心理念一致，均以保障药品质量安全为核心，并倡导基于风险的科学管理。然而，国内外在管控的侧重点上存在差异，反映出不同的监管理念。

欧盟 GMP 附录 1 等法规、指南，建立在产业成熟、企业自律能力较强的基础上，更强调企业基于对产品和工艺的深入理解制定个性化的 CCS。这种思路赋予企业较大的自主决策空间，同时也对企业的专业能力提出了更高要求。我国的《无菌药品附录（征求意见稿）》在整体框架和核心理念上与国际标准保持协同，但在具体实施上更侧重于建立统一的技术标准，有助于在行业发展水平不一的现状下，确立清晰、可查的最低要求，保障基本质量安全；但提供针对企业如何基于自身工艺和设施特点进行灵活、深入的风险评估和策略优化的个性化指导相对有限。因此，引导企业从“被动符合条款”迈向“主动证明控制”，成为推动我国 CCS 实践的关键。

4.2 技术体系

技术体系存在的挑战主要体现在 2 个方面。①在方法论应用方面，尽管 ICH Q9(R1) 等指南提供了 FMEA、FMECA、HACCP 等质量风险管理工具，但许多企业在应用中往往流于形式，对质量风险管理工具的理解和运用不够深入，未能充分发挥这些工具在识别关键控制点、评估风险等级方面的作用，导致 CCS 的构建缺乏坚实、科学的风险评估基础，难以精准指导资源分配、优化控制措施。②在数据管理方面，企业生产过程中产生的各类数据，如环境监测数据、清洁验证数据、设备运行参数等，往

往分散在不同部门或信息系统中，缺乏有效整合和分析机制。这种状态使得企业难以对物料、人员、设备、环境等多方面的污染风险信息进行整体分析，监测数据仅用于满足合规性记录和报告，数据蕴含的风险预警与工艺优化价值往往被忽略。

若缺乏有效的数据整合和分析机制，CCS 所强调的“基于监测数据的持续改进”便难以落地，导致策略的优化与调整往往依赖于事后被动的偏差调查，而非事前主动预测。

4.3 企业实践

CCS 的实施效果高度依赖于企业的认知水平、资源投入与管理水平。大型制药企业通常具备较为完善的质量管理体系和专业技术团队，能基于对产品和工艺的深入理解，构建系统化、个性化的 CCS 体系。然而，部分中小型企业仍将 CCS 视为应对监管检查的规定动作，实施过程存在明显的形式化倾向。这些企业在 CCS 实施中缺乏系统性思维，将污染控制简单理解为若干独立措施的叠加，未能从整体上把握各控制要素之间的相互关联与协同作用。例如，质量部门独自承担 CCS 工作，生产、设备、研发等相关部门参与度低；CCS 文件与实际生产操作不一致；数据收集流于形式，缺乏有效的趋势分析和持续改进机制等。

建议企业从 3 个方面实现转变。在认知方面，高层管理者需真正理解 CCS 的战略价值，将其定位为企业质量文化的核心组成部分；在资源方面，加大对人员培训、监测设备、数据分析系统等方面的投入；在管理方面，建立跨部门的 CCS 工作团队，确保污染控制措施贯穿产品全生命周期。只有实现从“被动合规”到“主动管理”的转变，CCS 才能真正发挥提升药品质量的作用。

4.4 行业生态

生态层面的体系建设对 CCS 的全面推进至关重要。 以 BioPhorum Operations Group（BPOG）为例，国际上已形成“行业共识驱动实践”的成熟生态[12-13]，即监管定方向，行业组织牵头将要求转化为具体、可共享的技术工具包，企业在此基础上进行实践与反馈，形成良性循环。

我国制药行业在 CCS 领域的专业交流和经验共享机制尚不完善，企业获取专业技术指导和实践案例的渠道有限，行业协会和专业组织在这方面还有提升空间。因此，建议建立更加系统化、常态化的技术交流平台。同时，CCS 的全面推进还需政策支持与引导，应在制药行业高质量发展、智能制造等相关政策中，进一步明确 CCS 的战略定位和实施要求，营造有利于 CCS 实施的整体环境。

总之，构建和实施有效的 CCS 需多个层面的协同推进。①企业需要转变观念，将 CCS 定位为内在质量需求，着力提升全员质量意识和系统实施能力；②技术上应强化数据整合和风险管理工具的应用，积极应对新工艺带来的挑战；③规范层面，需在坚持安全底线的基础上，探索更具科学弹性、更能鼓励创新的监管方式；④行业层面，应加强协同合作，搭建交流平台，形成政策引导与技术支持的合力。

参考文献：

[1] European Commission. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4 EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use. Annex 1 manufacture of sterile medicinal products [EB/OL]. (2022-08-25) [2025-12-02]. https://health.ec.europa.eu/latest-updates/revision-manufacture-sterile-medicinal-products-2022-08-25_en.

[2] PIC/S. Guide to good manufacturingpractice for medicinal products annexes [EB/OL]. (2023-08-25) [2025-12-04]. https://picscheme.org/docview/8881.

[3] WHO. TRS 1044 - Annex 2: WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products [EB/OL]. (2022-10-31) [2025-12-05]. https://www.who.int/publications/m/item/trs1044-annex2.

[4] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》无菌药品附录（征求意见稿）意见 [EB/OL]. (2025-03-14) [2025-12-05]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20250317155644123.html.

[5] 国家药品监督管理局.《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》[EB/OL]. (2011-01-17) [2025-12-04]. https://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201102/62dcfa1956c347759674547dcaead345.shtml.

[6] ICH. 质量风险管理 Q9(R1)[EB/OL]. (2023-01-18)[2025-12-18]. https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/523a5f81fd6b4c90d7cbf28da80f7487.

[7] ICH. Q10: Pharmaceutical quality system[EB/OL]. (2008-06-04)[2025-12-18]. https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/1/5347f00503eb9a2f6a194d508e5a6cfa.

[8] PDA. PDA technical report No.90 Contamination control strategy development in pharmaceutical manufacturing [EB/OL]. (2023-02-22)[2025-12-12]. https://www.pda.org/bookstore/product-detail/7155-technical-report-90-contamination-control.

[9] ECA. How to develop and document a contamination control strategy [EB/OL]. (2022-12-03)[2025-12-15]. https://www.eca-foundation.org/contamination-control-strategy-guide.html.

[10] 中国医药设备工程协会, 无菌药品先进制造专业委员会. 《无菌药品生产污染控制策略 (CCS) 技术指南》[EB/OL]. (2024-02-27)[2025-12-05]. https://www.wuxibiologics.com/wp-content/uploads/ % E3 % 80 % 8A % E6 % 97 % A0 % E8 % 8F % 8C % E8 % 8D % AF % E5 % 93 % 81 % E7 % 94 % 9F % E4 % BA % A7 % E6 % B1 % A1 % E6 % 9F % 93 % E6 % 8E % A7 % E5 % 88 % B6 % E7 % AD % 96 % E7 % 95 % A5 % E6 % 8A % 80 % E6 % 9C % AF % E6 % 8C % 87 % E5 % 8D % 97- % EF % BC % 88 % E5 % BE % 81 % E6 % B1 % 82 % E6 % 84 % 8F % E8 % A7 % 81% E7% A8% BF% EF% BC% 89% E3% 80% 8B2023-09-07.pdf.

[11] PHSS. Contamination control strategy guidance [EB/OL]. (2023-06-12)[2025-12-20]. https://www.phss.co.uk/product/phss-contamination-control-strategy-guidance-set-of-documents/.

[12] BioPhorum. Environmental monitoring performance qualification in new facilities [EB/OL]. (2024-06-21)[2025-12-11]. https://www.biophorum.com/download/environmental-monitoring-performance-qualification-in-new-facilities-an-industry-harmonized-approach/.

[13] BioPhorum. Contamination control strategies in low bioburden biologic drug substance manufacturing: insights from BioPhorum [EB/OL]. (2025-06-30)[2025-12-20]. https://www.biophorum.com/news/contamination-control-strategies-in-biologic-manufacturing-biophorum/.